

## Le citochine: da mediatori della flogosi a bersaglio della terapia

TARCISIO NOT, EMANUELE BURATTI, IRENE BERTI, CHIARA TREVISIOL, ELENA NERI, ALBERTO TOMMASINI

Laboratorio Immunologico, Istituto di Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

### LE CITOCINE COME MEDIATORI DELLA RISPOSTA IMMUNE

Le cellule implicate in una risposta immune o infiammatoria producono sostanze solubili, dette citochine, in grado di modulare a distanza la funzione di altre cellule.

Attive all'interno di una complessa rete di comunicazione, queste molecole rispecchiano, e sostengono, modalità diverse di risposta immune, tanto che in specifiche condizioni, sia fisiologiche che patologiche, è possibile documentare un'aumentata sintesi di particolari gruppi di citochine.

Il sistema immune dispone di numerosi strumenti effettori, che vengono di volta in volta selezionati per difendere l'ospite dai diversi agenti estranei. Le qualità (chimiche e biologiche) dell'antigene, e le circostanze in cui esso viene a contatto con l'ospite, condizionano il tipo di risposta del sistema attraverso l'attivazione di specifici sottogruppi di linfociti T helper (Th).

A loro volta i linfociti Th, specializzati in sottopopolazioni, organizzano la risposta immune producendo specifiche citochine. La qualità delle citochine prodotte può essere utilizzata per riconoscere la specializzazione del relativo linfocita Th. Inoltre, accade che determinati tipi di malattie siano caratterizzati da una certa specificità delle citochine coinvolte.

Nella risposta a virus, batteri, tumori e trapianti, viene attivato il sottogruppo Th1 (identificabile in base alla produzione di IL-2 e INF- $\gamma$ ), che potenzia il versante cellulare della difesa (linfociti citotossici, macrofagi), stimolando la sintesi di citochine proflogogene (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6).

Diversamente, antigeni solubili e parassiti determinano una risposta da parte dei linfociti Th2 (identificabili per la produzione di IL-4, IL-5, IL-10) che rinforzano il versante umorale della difesa e che inducono l'attivazione di eosinofili e basofili.

In realtà la suddivisione in Th1 e

Th2 è semplicistica ed esistono altri sottogruppi di linfociti T con funzioni regolatrici complesse, riconoscibili per la produzione di citochine caratteristiche. Alcuni di questi (Th3), in seguito allo stimolo antigenico, producono citochine con effetto soppressivo sui linfociti T (IL-10, TGF- $\beta$ ) e sono verosimilmente implicati nei processi di tolleranza immunologica.

Le citochine di tipo Th1, prodotte dai linfociti stessi, ma soprattutto dai macrofagi attivati, sono dette proflogogene poiché favoriscono il reclutamento di cellule immuni e infiammatorie nel sito della lesione. Le citochine di tipo Th2 sono spesso dette antinfiammatorie, perché in grado di contrastare l'azione di quelle proflogogene. Le citochine di tipo Th3 sono definite regolatrici (Tabella I).

### Il ruolo delle citochine nella flogosi

Sebbene il sistema immune sia in grado di riconoscere una moltitudine di patogeni e organizzare nei loro confronti risposte di volta in volta diverse, le fasi iniziali della difesa primaria verso gli antigeni sono condivise. L'agente estraneo viene raggiunto da cellule fagocitarie in un quadro di flogosi aspecifica, durante la quale si creano le condizioni per una

serie di fenomeni che vanno dall'elaborazione dell'antigene all'aumento della permeabilità vasale e al richiamo di cellule nel tessuto. Già in questa fase, le caratteristiche del patogeno influenzano la produzione di citochine specifiche in grado di condizionare la differenziazione in Th1 o Th2 dei linfociti T che sopraggiungono.

Nel caso venga attivata una risposta Th1, si sviluppa una flogosi macrofagica con infiltrazione linfocitaria (Figura 1a). L'INF- $\gamma$  linfocitario potenzia nei macrofagi l'attività fagocitica e la produzione di citochine (in particolare l'IL-1, il TNF- $\alpha$  e l'IL-6) che hanno un ruolo primario nella produzione del focolaio infiammatorio. Sia l'IL-1 che il TNF- $\alpha$  favoriscono l'espressione sulle cellule endoteliali di molecole di adesione (ELAM, ICAM, VCAM) e la produzione di fattori chemiotattici da parte dei fagociti, tutti fenomeni rivolti a un'ottimale organizzazione della risposta immune nella sede di lesione, fino alla formazione nel tessuto di veri e propri follicoli linfoidi dove proliferano e maturano i linfociti diretti contro il patogeno in causa.

Il TNF- $\alpha$  inoltre è un potente attivatore della funzione fagocitica ed è in grado di indurre la secrezione delle altre citochine infiammatorie con un meccanismo di amplificazione. Quando prodotte in grande quantità, queste citochine mediano effetti sistemici come la reazione febbrile (azione sull'ipotalamo di IL-1 e TNF- $\alpha$ ) e la sintesi delle proteine della fase acuta (azione sul fegato di IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6). A queste azioni si associa un programma di risparmio energetico da parte dell'organismo, finalizzato a concentrare tutte le forze sul fronte della difesa immune. In quest'ottica si devono leggere la sonnolenza provocata dall'IL-1 e dal TNF- $\alpha$  e l'inibizione della crescita mediata dall'IL-6.

Se viene selezionata una risposta di

### LE CITOCINE DELLA RISPOSTA IMMUNOLOGICA ALL'ESORDIO

#### Citochine tipo Th1 (proflogogene)

IL-1	flogosi, febbre, riassorbimento osseo
TNF- $\alpha$	flogosi, febbre, angiogenesi, coagulazione, shock
IL-6	fibrinogeno, crescita plasmacellule, diminuzione della crescita

#### Citochine tipo Th2 (anti-infiammatorie)

IL-4	produzione di IgE, fattore di crescita per linfociti Th2, mastociti
IL-5	attivazione Th2
IL-10	

#### Citochine tipo Th3 (regolatrici)

IL-10	inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie da parte dei macrofagi
TGF	inibizione proliferazione T, favorisce la angiogenesi, effetto anticitochine infiammatorie

Tabella I

tipo Th2, l'infiammazione locale cambierà caratteristiche e sarà dominata dall'attivazione di eosinofili e basofili, mentre la produzione di anticorpi sarà orientata verso la classe IgE e si verificherà più lentamente (Figura 1b).

#### LE CITOCHINE COME MEDIATORI DI MALATTIA

La secrezione di citochine è un fenomeno autolimitato che contribuisce all'organizzazione delle difese e che si esaurisce con l'espletamento di una efficace risposta immune.

In alcune condizioni, però, alcune citochine vengono prodotte in modo inappropriato per quantità (come accade nella sepsi per le citochine macrofagiche e nell'anafilassi per le citochine di tipo Th2) o per durata (come nelle malattie infiammatorie e granulomatose croniche). In tali casi gli effetti tossici di queste molecole sovrapassano la loro utilità nell'organizzazione della risposta immune.

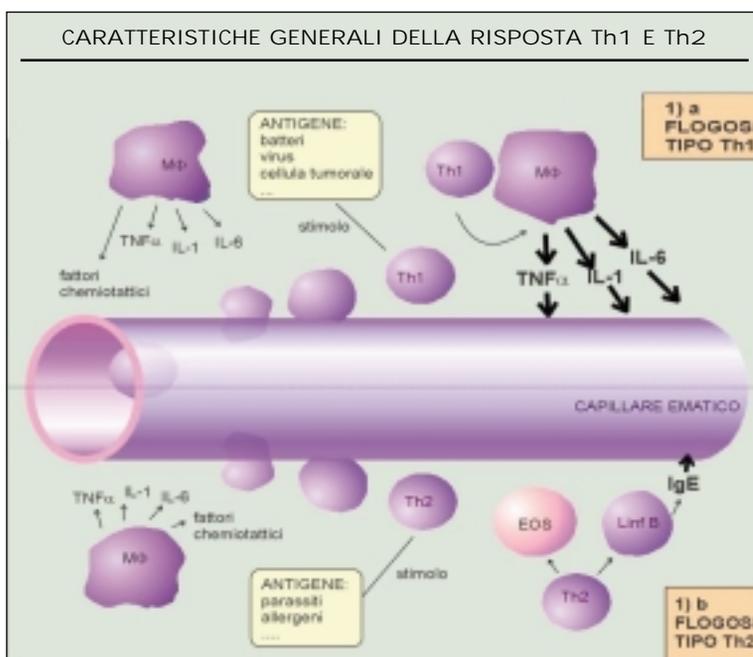
Tra le citochine proflogogene quella che ha sicuramente il maggior potenziale lesivo è il TNF- $\alpha$ , principale mediatore delle manifestazioni sistemiche della sepsi e dello shock settico, responsabile di effetti procoagulativi e di depressione miocardica potenzialmente letali (Tabella II).

Questa citochina ha un ruolo centrale anche nelle malattie infiammatorie croniche, in ragione della sua capacità di amplificare la produzione di citochine proflogogene, alcune delle quali a loro volta dotate di notevole tossicità. Ad esempio, la secrezione protratta di IL-1 conduce a riassorbimento osseo, mentre la secrezione cronica di IL-6, attraverso una diminuzione di IGF-I, ostacola l'accrescimento. Per nessuna di queste due citochine si descrive però, a differenza di quanto accade per il TNF- $\alpha$ , la possibilità di un'azione letale.

Nelle malattie autoimmuni e nelle malattie infiammatorie croniche la persistenza di una flogosi di tipo Th1 rispecchia verosimilmente l'attivazione del sistema immune verso antigeni che non possono essere eliminati e verso i quali il sistema è incapace di sviluppare tolleranza.

#### LE CITOCHINE COME MARKER DI MALATTIA

In seguito alla caratterizzazione dei due sottogruppi di linfociti Th si



**Figure 1a e 1b.** Nella parte alta della figura è schematizzata la risposta classica Th1. Il patogeno (un batterio?) attiva il linfocita Th1 che si esprime attraverso la liberazione di IF- $\gamma$ , rinforzando alquanto la risposta macrofagica (TNF, IL-1, IL-6). Nella parte bassa della figura il patogeno (un allergene? un parassita?) monta una risposta Th2 che attiva, attraverso IL-4, una risposta basata prevalentemente sull'attivazione linfocitaria B e sugli eosinofili.

#### EFFETTI BIOLOGICI DEL TNF- $\alpha$

##### Basse concentrazioni

Induce molecole di adesione endoteliali, attiva leucociti infiammatori a uccidere i microrganismi patogeni  
Stimola la produzione di citochine proflogogene (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )  
Potenzia la difesa contro le infezioni virali

##### Concentrazioni sistemiche (sepsi)

Azione pirogena ipotalamica, risposta fase acuta, attivazione del sistema di coagulazione  
Inibisce la replicazione midollare, inappetenza

##### Quantità massicce (shock settico)

Depressione della contrattilità miocardica, diminuito tono muscolatura vasale

Tabella II

è constatato che diverse condizioni patologiche si associano a una prevalente attivazione dell'uno o dell'altro sottogruppo. Nelle malattie autoimmuni d'organo e nelle malattie granulomatose è stata documentata un'attivazione del sottogruppo Th1 con aumentati livelli di INF- $\gamma$ , IL-1 e TNF- $\alpha$  nel sito di lesione e/o nel sangue. In alcuni casi sono stati isolati cloni di linfociti Th1 autoreattivi. Il TNF- $\alpha$  è inoltre elevato nelle meningiti batteriche e nella sepsi. Un'aumentata attivazione dei linfociti Th2 è evidenziabile invece nelle malattie allergiche. Un aumento di IL-10 è presente in molti dei casi di

lupus eritematoso sistemico e sembra correlare con l'attività di malattia, ma non è chiaro se a ciò corrisponda l'attivazione di particolari cloni di linfociti T.

Lo schema presentato corrisponde a una ipersemplificazione<sup>24</sup> ma è sostanzialmente valido.

Alcuni virus sono in grado di influenzare la risposta immune agendo sull'equilibrio tra citochine. Il virus della varicella-zoster, ad esempio, è in grado di condizionare una risposta di tipo Th1 stimolando la produzione di IL-12, e questo rende ragione dell'occasionale miglioramento della sintomatologia allergica

in corso di varicella. Il virus di Epstein-Barr influisce sulla risposta immune in modo ancora più diretto, producendo un analogo dell'IL-10, che secondo alcuni autori potrebbe essere implicato nelle prime fasi del lupus eritematoso sistemico.

Nella *Tabella III* viene riportata sinteticamente l'associazione di alcune malattie immunopatologiche con la produzione di elevati livelli di caratteristiche citochine.

La determinazione delle citochine sieriche non ha per lo più utilità diagnostica, dato che esse sono alterate in modo simile in diverse malattie e che un'attivazione della risposta infiammatoria può essere svelata con la più semplice ed economica valutazione dei comuni indici di flogosi (VES, PCR, fibrinogeno). La conoscenza delle alterazioni delle citochine nelle diverse malattie ci può aiutare però a conoscerne meglio la patogenesi e a programmare nuove forme di terapia.

#### LE CITOCINE COME BERSAGLIO TERAPEUTICO

Sulla base di queste conoscenze è oggi possibile modulare la risposta immune attraverso il blocco delle citochine naturali o attraverso l'uso di citochine di sintesi, in modo da ottenere un'azione antinfiammatoria selettiva, limitando il campo degli effetti collaterali.

Per meglio inquadrare i potenziali bersagli di questa terapia è utile analizzare brevemente come avviene il controllo della sintesi delle citochine.

#### Controllo della sintesi delle citochine: i fattori nucleari

Le citochine vengono prodotte per brevi periodi di tempo da cellule del sistema immune attivate. La loro sintesi avviene ex novo ed è regolata a partire da segnali di membrana trasdotti attraverso una cascata di eventi, che culminano con l'attivazione di particolari proteine, dette fattori nucleari (NF). Una volta attivati, gli NF migrano dal citoplasma al nucleo e si legano a specifiche sequenze di DNA, in grado di regolare la trascrizione di geni bersaglio. Molti fattori nucleari sono cellulose-specifici e sono cruciali nei processi di differenziazione e proliferazione. Altri sono ubiquitari e la loro attività può essere modulata da stimoli ambientali.

Ci limiteremo in questa sede a descrivere l'NF- $\kappa$ B<sup>15</sup>, fattore ubiqui-

ASSOCIAZIONE DI ALCUNE MALATTIE CON PARTICOLARI PROFILI DELLA RISPOSTA CITOCINICA		
M. di Crohn	IL-6, TNF- $\alpha$	siero <sup>5</sup> , intestino <sup>6</sup>
Artrite reumatoide	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	siero <sup>7</sup> , liq. sinoviale <sup>8</sup>
Lupus eritematoso sistemico in attività	IL-10	siero <sup>9</sup>
Malattie allergiche	IL-4, IL-5, IL-10	siero <sup>10</sup>
Sepsi	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6	siero <sup>11</sup>
Meningite batterica	IL-6, TNF- $\alpha$	liquor, sangue <sup>12</sup>
Sclerosi multipla	TGF- $\beta$	liquor <sup>13</sup>
Diabete insulino-dipendente all'esordio	IL-2, INF-g, TNF- $\alpha$ , IL-1	siero <sup>14</sup>

Tabella III

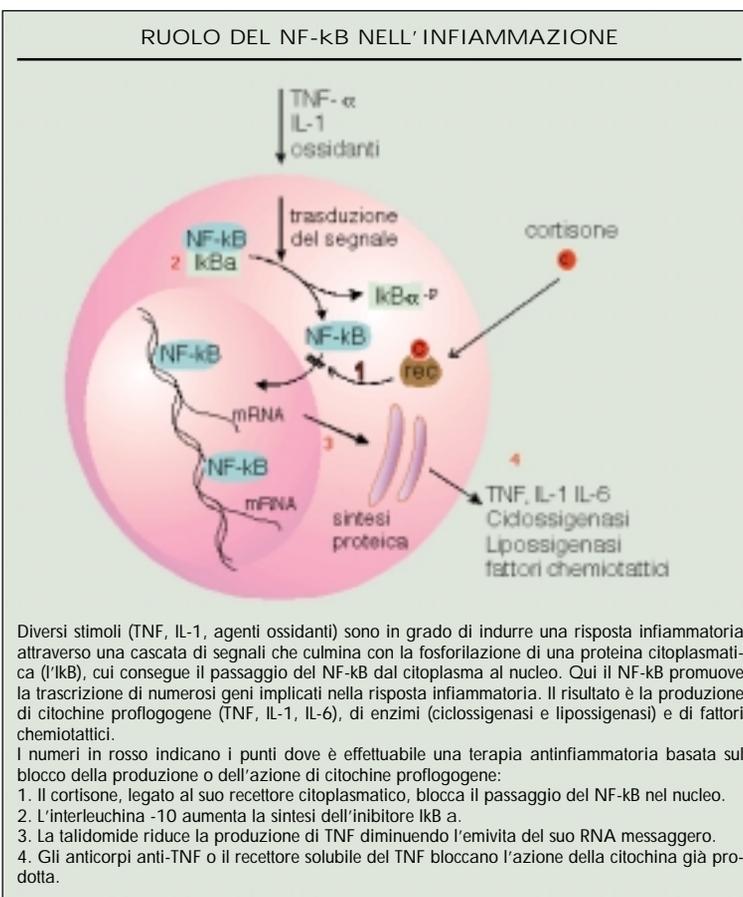


Figura 2

tario di particolare importanza nel sistema immune e nell'infiammazione, poiché è in grado di regolare la sintesi delle citochine prologogene e degli enzimi implicati nel metabolismo delle prostaglandine e dei tromboxani (*Figura 2*).

Il blocco dell'attivazione dell'NF- $\kappa$ B può essere in teoria un valido mezzo per controllare la produzione di citochine prologogene. In realtà oggi sappiamo che questo è il principale meccanismo dell'azione antin-

fiammatoria del cortisone<sup>16</sup>, farmaco utilizzato nel trattamento delle malattie autoimmuni fin dal 1949<sup>17</sup>.

Anche per altre sostanze, come l'IL-10 o la sanguinarina, l'effetto antinfiammatorio osservato è stato ricondotto al blocco dell'NF- $\kappa$ B.

Altri farmaci noti agiscono con un simile meccanismo. La ciclospolina, per esempio, produce immunosoppressione attraverso il blocco di un fattore nucleare, cruciale nell'attivazione dei linfociti T.

### Inibizione selettiva delle citochine: il TNF- $\alpha$

Tra le citochine, il TNF- $\alpha$  riveste un ruolo centrale nell'induzione e nel mantenimento della flogosi, attraverso la sua azione sui macrofagi e l'attivazione di un circolo vizioso coinvolgente l'NF- $\kappa$ B e le citochine pro-flogogene. Per questo si è pensato di controllare specificamente gli aspetti più gravi dell'infiammazione per mezzo dell'inibizione del TNF- $\alpha$ . Per la sua selettività, questo intervento non è teoricamente gravato dagli effetti collaterali propri di farmaci come il cortisone, ma esiste il rischio che una soppressione prolungata dell'attività del TNF- $\alpha$  possa associarsi a un'umentata suscettibilità alle infezioni.

Le strategie finora studiate al fine di inibire il TNF- $\alpha$ <sup>18</sup> comprendono l'infusione endovenosa di anticorpi monoclonali contro questa citochina, l'uso del recettore solubile per il TNF- $\alpha$  coniugato con il frammento Fc di immunoglobuline di classe IgG e la somministrazione di farmaci che diminuiscono l'emivita dell'RNA messaggero del TNF- $\alpha$ <sup>19</sup>. Quest'ultimo è il meccanismo dell'azione immunomodulante della talidomide<sup>20</sup>, farmaco riscoperto recentemente poiché, diversamente dai tradizionali immunosoppressori, limita il proprio effetto ai macrofagi, maggiori produttori di TNF- $\alpha$ , e non interferisce con la risposta proliferativa dei linfociti T<sup>21</sup>.

Poiché il TNF- $\alpha$ , come le altre citochine, è un fattore di crescita per molte cellule in diversi stadi di differenziazione, è possibile che l'azione teratogena della talidomide dipenda proprio dall'inibizione del TNF- $\alpha$ . È importante considerare questa ipotesi perché anche gli anticorpi anti-TNF- $\alpha$  potrebbero risultare teratogeni e quindi controindicati, fino a prova contraria, durante la gravidanza.

Recenti trial clinici, impostati sull'inibizione del TNF- $\alpha$  nella sepsi severa e nello shock settico iniziale, riportano risultati incoraggianti in termini di riduzione della mortalità nei soggetti trattati. È però fondamentale individuare il momento ideale in cui iniziare la terapia, per poter realmente ottenere un beneficio<sup>22</sup>.

La terapia anti-TNF- $\alpha$ , per lo più mediante l'uso di anticorpi monoclonali, è stata proposta in altre situazioni patologiche.

Nell'artrite reumatoide il blocco del TNF- $\alpha$  permette di ottenere una diminuzione della VES e della PCR e un miglioramento clinico, ma que-

sti effetti sono per lo più transitori<sup>23</sup>.

Analoghi tentativi sono stati compiuti in soggetti con malattia di Crohn cortico-resistente, che presentano a livello della mucosa intestinale elevate quantità di TNF- $\alpha$ . Una singola infusione di anticorpi anti-TNF- $\alpha$  si è accompagnata, in quasi tutti i pazienti trattati, al significativo miglioramento nello score di attività della malattia, al blocco del richiamo di cellule infiammatorie nella mucosa e all'inibizione della formazione di granulomi.

I benefici di questo trattamento si sono mantenuti anche a distanza di mesi<sup>24,25</sup>.

Sulla base degli studi controllati effettuati, l'inibizione del TNF- $\alpha$  può essere considerata già da oggi una terapia utilizzabile nelle fasi critiche delle malattie infiammatorie croniche (m. di Crohn, artrite reumatoide), ottenendo un'azione antinfiammatoria molto marcata, a spese di effetti collaterali inconsistenti. È più difficile che questo approccio possa essere utilizzato per la terapia di fondo di queste malattie, poiché è probabile che il beneficio diminuisca nel tempo<sup>26</sup>. Inoltre, alla sospensione del trattamento, il corso naturale della malattia probabilmente non si modifica.

### Le citochine come terapia

Per quanto questa terapia possa risultare importante in particolari situazioni, un passo più incisivo nella cura delle malattie infiammatorie croniche verrà fatto solo quando si riuscirà a intervenire stabilmente sui meccanismi patogenetici dei disordini immunomediati. È possibile che un primo mezzo per raggiungere tale obiettivo sia l'induzione di tolleranza immunologica attraverso l'uso di citochine come l'interleuchina-10, la cui sperimentazione è già avviata nella malattia di Crohn<sup>27</sup> e nell'artrite reumatoide<sup>28</sup>.

Altre citochine, non trattate in questa breve presentazione, sono utilizzate da tempo. Tra queste alcuni fattori di crescita delle cellule del sangue (eritropoietina, GM-CSF), che fanno già parte delle procedure terapeutiche codificate in situazioni quali aferesi, insufficienza renale, anemia delle malattie croniche.

In conclusione, la terapia citochine-anticitochine oggi non è solo un utile e costoso sintomatico da utilizzarsi in condizioni particolari, ma è anche una terapia che ci permette di comprendere più a fondo i meccanismi dell'autoimmunità e di intervenire su di essa in modo più efficace.

### Bibliografia

1. De Benedetti et al: Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997.
2. Cohen IR: The Th1/Th2 dichotomy, hsp60 autoimmunity, and type I diabetes. *Clin Immunol Immunopathol* 84, 103-106, 1997.
3. Genain CP: Late complications of immune deviation therapy in a nonhuman primate. *Science* 274, 2054-2057, 1996.
4. Wolvers DAW: Mucosal tolerance is associated with, but independent of, up-regulation Th2 responses. *Immunology* 92, 328-333, 1997.
5. Niederau et al: Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology* 44, 90-107, 1997.
6. Nakamura M et al: Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *GUT* 33, 933-937, 1992.
7. Beckham et al: Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor alpha, soluble interleukin-2 receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. *J Clin Immunol* 12, 353-361, 1992.
8. Saxne T et al: Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 31, 104-105, 1988.
9. Houssiau FA et al: Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 4, 393-395, 1995.
10. Leung DJM: Immunologic basis of chronic allergic diseases: clinical messages from the laboratory bench. *Pediatr Res* 42, 559-568, 1997.
11. Heumann D, Glauser MP: Pathogenesis of sepsis. *Sci Am Med* 1, 28-37, 1994.
12. Azuma H: Clinical significance of cytokine (IL-6 and TNF $\alpha$ ) measurement for detection of meningitis. *J Pediatr* 131, 463, 1997.
13. Rollnik JD: Biologically active TGF- $\beta$  1 is increased in cerebrospinal fluid while it is reduced in serum in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 96, 101-105, 1997.
14. Hussain MJ et al: Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 39, 60-69, 1996.
15. Epstein FH: Nuclear factor- $\kappa$ B - A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336, 1066-1071, 1997.
16. Wilkens T, Rijk RD: Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol Today* 18, 418-424, 1997.
17. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF: The effect of an hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24, 181-197, 1949.
18. Eigler A et al: Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cy-



tokine. *Immunol Today* 18, 487-492, 1997.

19. Moreira AL et al: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 77, 1675-80, 1993.

20. McHugh SM, Rowland TL: Thalidomide and derivatives: immunological investigations of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibition suggest drugs capable of selective gene regulation. *Clin Exp Immunol* 110, 151-154, 1997.

21. Fernandez LP et al: Does thalidomide effect IL-2 response and production? *Exp Hematol* 23, 978-85, 1995.

22. Abraham et al: P55 tumor necrosis factor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic

shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 277, 1531-1538, 1997.

23. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337, 141-147, 1997.

24. Targan SR, Hanauer SB et al: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 337, 1029-1033, 1997.

25. Van Dullemen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J et al: Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*

109, 129-135, 1995.

26. Firestein GS, Zvaifler NJ: Anticytokine therapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 337, 195-197, 1997.

27. Van Deventer SJ et al: Multiple doses of interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 113, 383-389, 1997.

28. Sieper et al: Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis. A double blind, placebo controlled, randomized trial. *Arthritis Rheum* 39, 41-51, 1996.

ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI CAMPANIA - OSPEDALE SS. ANNUNZIATA - ASL NAPOLI 1  
DALLA RICERCA ALLA CLINICA: NUOVE ACQUISIZIONI PER IL PEDIATRA  
CONVEGNO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO IN PEDIATRIA DI TIPO INTERATTIVO

Napoli 15-16 maggio 1998

Un convegno di aggiornamento in pediatria organizzato dall'ACP Campania e dall'Ospedale SS. Annunziata, puntato tutto sull'interattività, sia perché i colleghi in sala partecipano alla discussione dei casi clinici con un sistema elettronico di coinvolgimento diretto nelle varie fasi del processo diagnostico sia in quanto potranno dibattere a "tema libero" con gli esperti le più recenti acquisizioni in allergologia, broncopneumologia e gastroenterologia. Necessaria premessa le tre "letture" che costituiranno un rapido excursus su tutto quello che la clinica ha ricevuto negli ultimi anni dalla ricerca, indispensabile a far sempre più luce sui meccanismi patogenetici e a migliorare metodologie e procedure. Una piccola parte sarà dedicata a mostrare praticamente i van-

taggi dell'uso individuale e di gruppo di quella miniera di informazioni che è la rete "Internet". Alla fine dell'incontro una tavola rotonda affronterà i problemi dell'assistenza pediatrica e cercherà di delineare un modello organizzativo capace di una risposta adeguata ai bisogni complessivi del bambino e della sua famiglia.

Gli organizzatori sperano che questo tipo di aggiornamento possa rispondere alle esigenze del pediatra ospedaliero, di famiglia e di comunità e possa essere anche occasione di incontro e di dibattito tra loro. Il tipo d'organizzazione, la scelta dei relatori ma, soprattutto, il coinvolgimento attivo di tutti, e la dolcezza del maggio napoletano, potrebbero essere gli ingredienti giusti per una buona riuscita dell'incontro.

Venerdì 15 maggio

Sabato 16 maggio

**9.00** Apertura dei lavori. C. Mazzeo, Direttore Generale ASL Napoli 1

**9.15** I SESSIONE: Allergologia e Immunologia

Moderatore: L. de Seta (Napoli)

Letture - Le ricadute della ricerca sull'Immunologia e Allergologia clinica  
Alberto Vierucci (Firenze)

**9.45** Presentazione di 3 casi clinici di Allergologia da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto  
Coordina: Giorgio Longo (Trieste)

**11.30** 10 domande agli esperti

**13.00** La rete telematica: dall'aggiornamento al lavoro di gruppo  
Salvo Fedele (Palermo), Paolo Siani (Napoli)

**15.00** II SESSIONE: Gastroenterologia

Moderatore: Luigi Greco (Napoli)

Letture - Le ricadute della ricerca sulla Gastroenterologia  
Alessio Fasano (Baltimore, USA)

**15.30** Presentazione di 3 casi clinici di Gastroenterologia da parte di pediatri ospedalieri o di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto. Coordina: Alessandro Ventura (Trieste)

**17.30** 10 domande agli esperti

**9.00** III SESSIONE: Broncopneumologia

Moderatore: M. Miraglia Del Giudice (Napoli)

Letture - Le ricadute della ricerca sulla Broncopneumologia  
Roberto Ronchetti (Roma)

**9.30** Presentazione di 3 casi clinici di Broncopneumologia da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia discussi con il pubblico con l'impiego del televoto. Coordina: Luciano de Seta (Napoli)

**11.15** 10 domande agli esperti

**12.30** TAVOLA ROTONDA - L'assistenza pediatrica integrata sul territorio: quale nuovo modello?

Moderatore: Salvatore Auricchio

Partecipano: Giorgio Tamburlini (Trieste), Franco Tancredi (Napoli), Giuseppe Cirillo (Napoli)

Sono stati invitati a dare il loro contributo:

Assessore Regionale alla Sanità, Direttore dell'ARSAN,  
Direttore Generale ASL Napoli 1

COMITATO SCIENTIFICO: Luciano de Seta, Giuseppe Cirillo,  
Monica Ghezzi, Tommaso Montini, Rosaria Rettura, Paolo Siani

Associazione Culturale Pediatri Campania  
c/o Ospedale SS. Annunziata - via Egiziaca a Forcella, 18 - Napoli  
Tel. 081/2542565 - Fax 081/2542635  
e-mail: HYPERLINK mail to: ludeseta@tin.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Jean Gilder Congressi srl - Via G. Quagliariello, 35/E - 80131 Napoli  
Tel. 081/5463779 (pbx) - Fax 081/5463781  
e-mail: jgcon@tin.it

SEDE DEL CONVEGNO: Hotel Continental - Via Partenope, Napoli

Quota d'iscrizione Lire 250.000  
Accompagnatori Lire 150.000